

Colangiopatía isquémica

Cristina Dopazo

Servicio de Cirugía HBP y Trasplantes

Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)



- **Introducción**
- **Etiología**
- **Clasificación**
- **Evolución**
- **Profilaxis**
- **Diagnóstico y Tratamiento**
- **Caso clínico**

- **Introducción**
- Etiología
- Clasificación
- Evolución
- Profilaxis
- Diagnóstico y Tratamiento
- Caso clínico

10-40%
Complicaciones biliares post-trasplante

Estenóticas

Fístula biliar

Colédocolitiasis

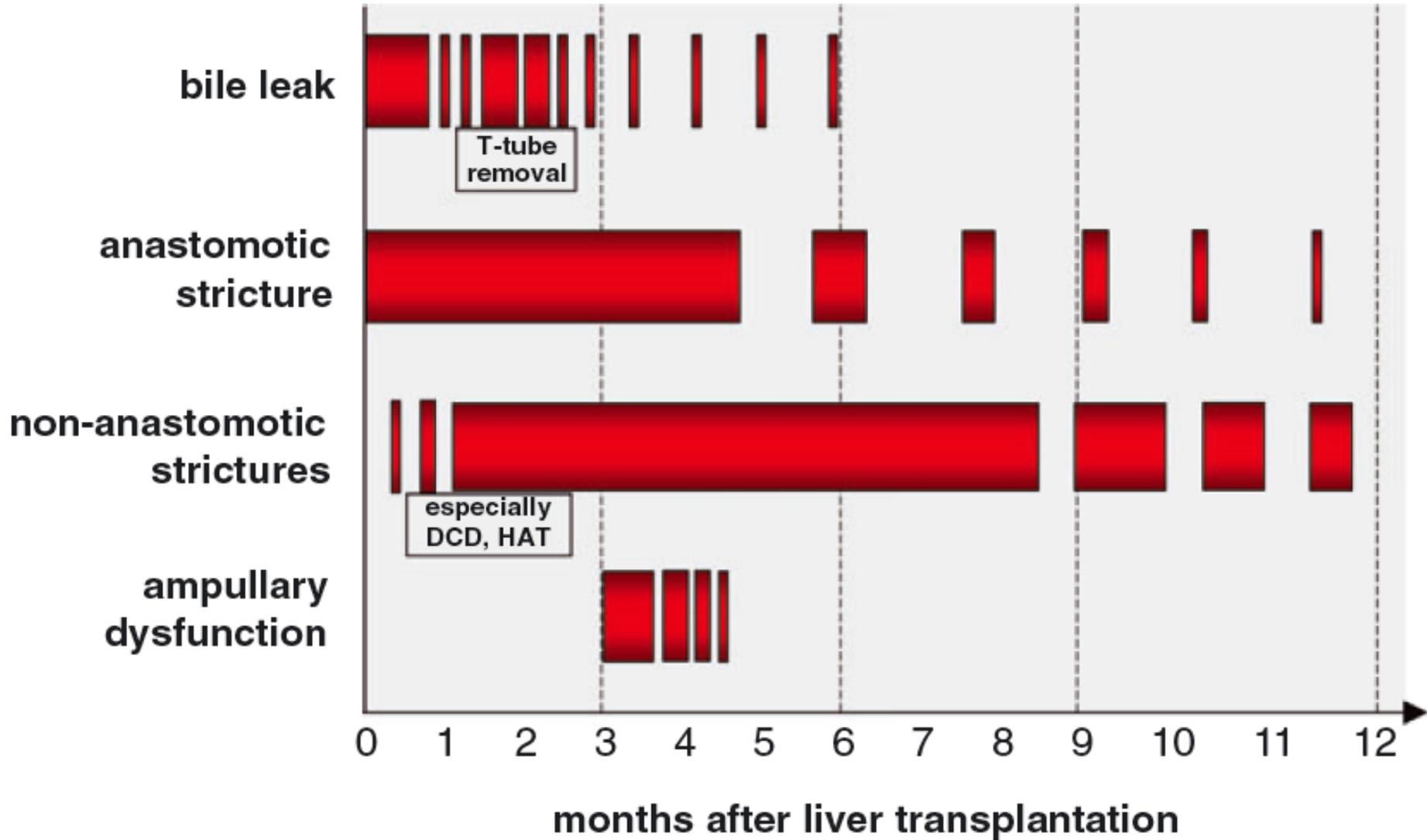
Anastomóticas
5-10%

No anastomóticas (NAS)
1-17%

Trombosis arterial
(60%)

Sin trombosis arterial
(40%)

*Lesión biliar tipo
isquémico
Colangiopatía
isquémica*



Localization

Donor bile duct (NAS):

- Ischemic type biliary lesion
- Hepatic artery thrombosis with biliary destruction

Bile duct anastomosis:

- Leakage
- Stricture
- T-tube complication

Recipient biliary system:

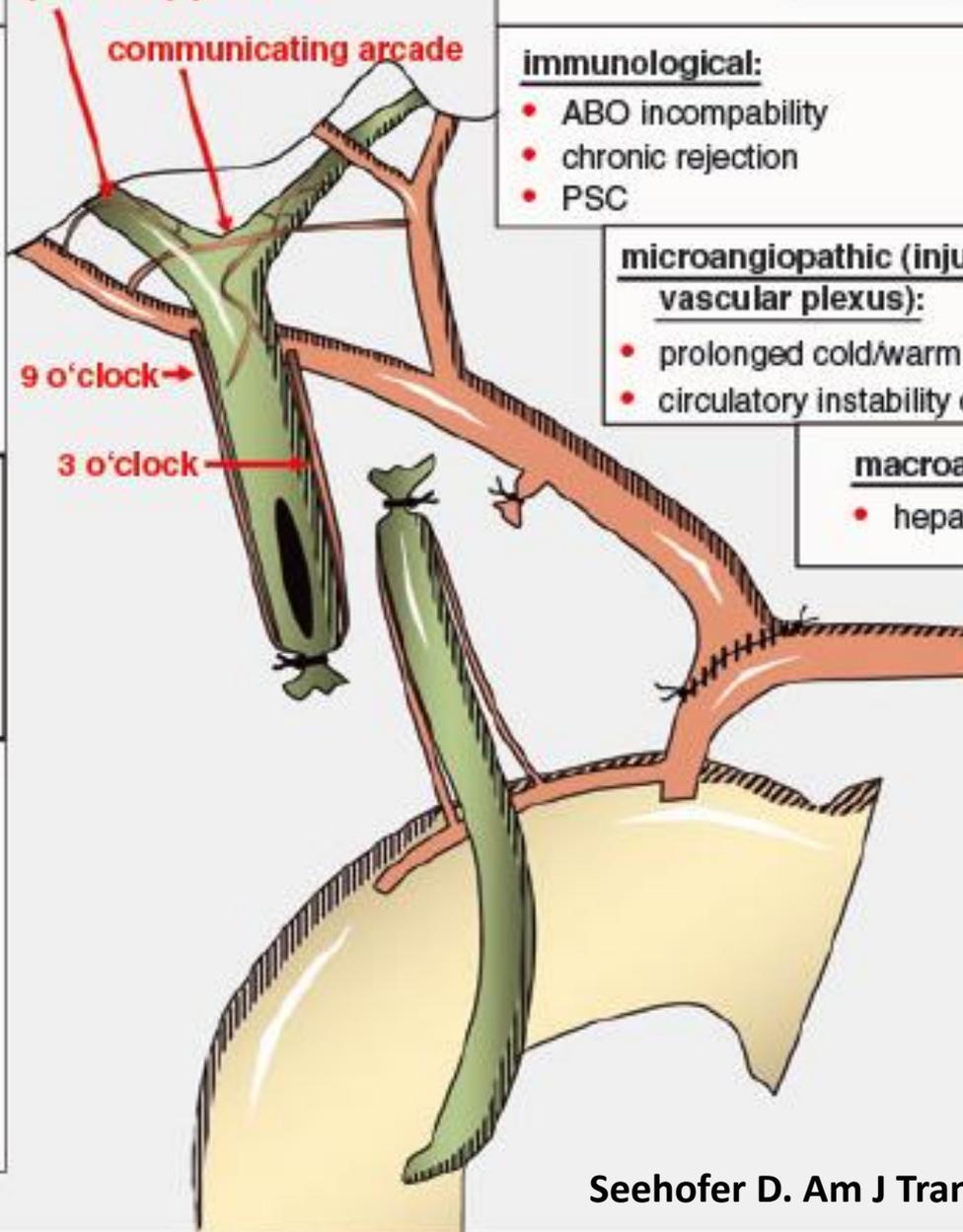
- Stones
- Ampullary dysfunction

peribiliary plexus

communicating arcade

9 o'clock →

3 o'clock →



Etiology of NAS

immunological:

- ABO incompatibility
- chronic rejection
- PSC

microangiopathic (injury of the peribiliary vascular plexus):

- prolonged cold/warm ischemia, DCD
- circulatory instability of the donor or recipient

macroangiopathic:

- hepatic artery thrombosis

- Introducción
- **Etiología**
- Clasificación
- Evolución
- Profilaxis
- Diagnóstico y Tratamiento
- Caso clínico

Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)

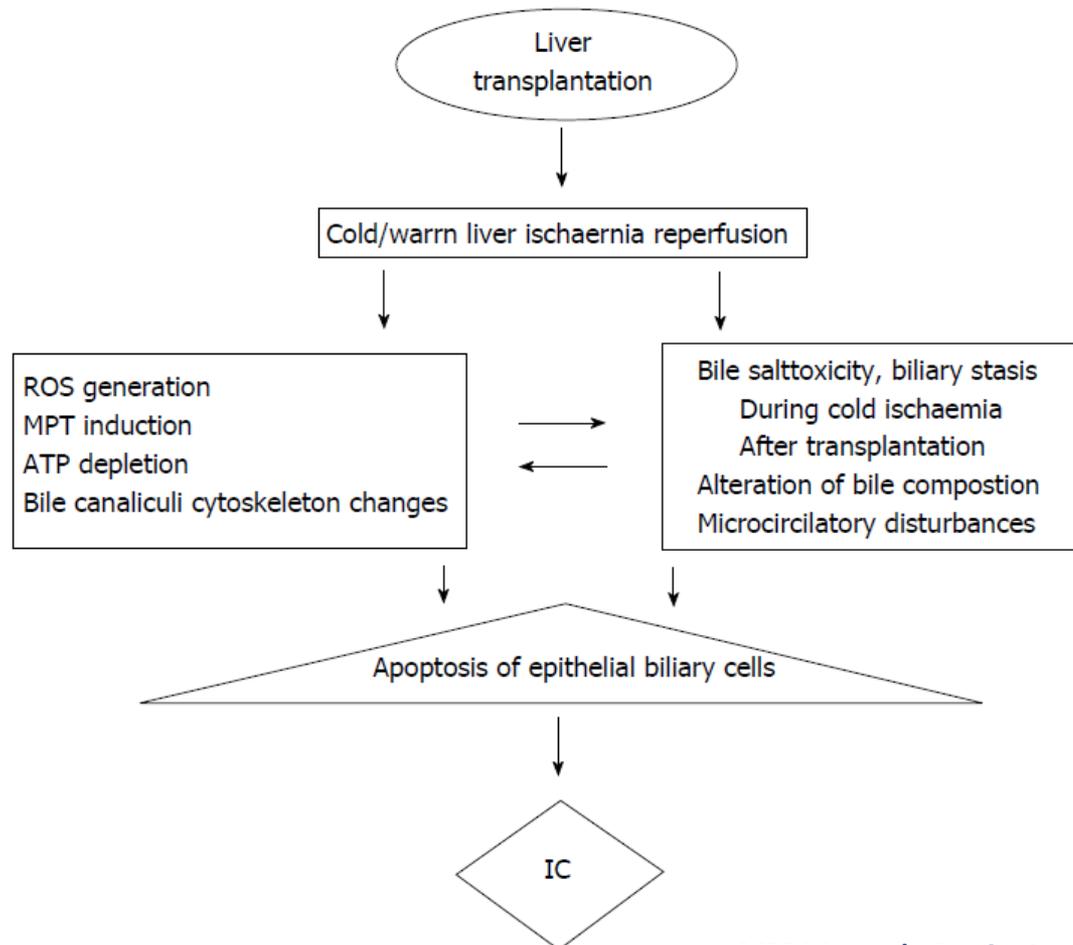
Inmunológicas

- Match donante/receptor: femenino/masculino
- Incompatibilidad ABO
- Enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune o colangitis esclerosante primaria)
- Infección por citomegalovirus
- Mutación CCR5 *delta 32*
- Papel de los microRNAs

Rol de las sales biliares

- Sales biliares hidrofílicas son citoprotectoras
- Sales biliares hidrofóbicas son citotóxicas

Microangiopática



Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)

TABLE 5. Characteristics of Liver Grafts Presenting With Nonanastomotic Biliary Strictures Early (≤ 1 Year) Vs. Late (>1 Year) After Orthotopic Liver Transplantation*

Characteristic	Early NAS (n = 50)	Late NAS (n = 31)	P value
Donor variables			
Gender match (donor/recipient)			<0.01
M/M	16 (32%)	7 (23%)	
F/F	15 (30%)	6 (19%)	
M/F	13 (26%)	4 (13%)	
F/M	6 (12%)	14 (45%)	
Recipient variables			
Age	49 (37-57)	42 (36-51)	0.06
PSC as indication for OLT	12 (24%)	14 (45%)	0.05
Surgical variables			
Cold ischemia time (minutes)	694 (501-797)	490 (394-650)	0.01
Warm ischemia time (minutes)	57 (48-65)	53 (45-57)	<0.05
Bile duct reconstruction			0.01
Duct to duct	43 (86%)	19 (61%)	
Roux-en-Y	7 (14%)	12 (39%)	
Postoperative variables			
Bile leakage	5 (10%)	0	0.07

Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)

The role of steatosis of the liver graft in the development of post-transplant biliary complications.

Baccarani U. Transpl Int 2010; 23: 239

Macroesteatosis >25% OR 5,21 p=0,002

Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)

Prevention of Ischemic-Type Biliary Lesions by Arterial Back-Table Pressure Perfusion

Moench C. Liver Transpl 2003; 9: 285-289

	Perfusión estándar	Perfusión arterial
Colangiopatía isquémica	15%	2%
P 0,004		

Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)

Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation

Heidenhain C. Transpl Int 2010; 23: 14-22

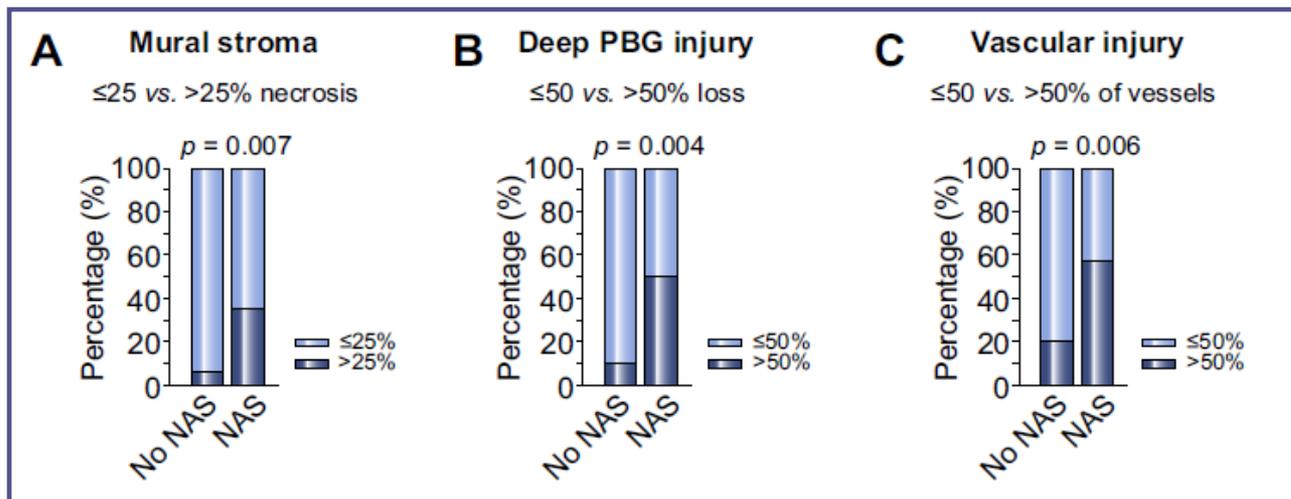
Edad donante		0.028
Tiempo de Isquemia fría>13h		0.002
CHILD C vs A/B	6% vs 3%	0.021
Wisconsin vs HTK	4,4 % vs 1%	0.036
Perfusión arterial a gravedad vs a presión	6% vs 2%	0.001

Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)

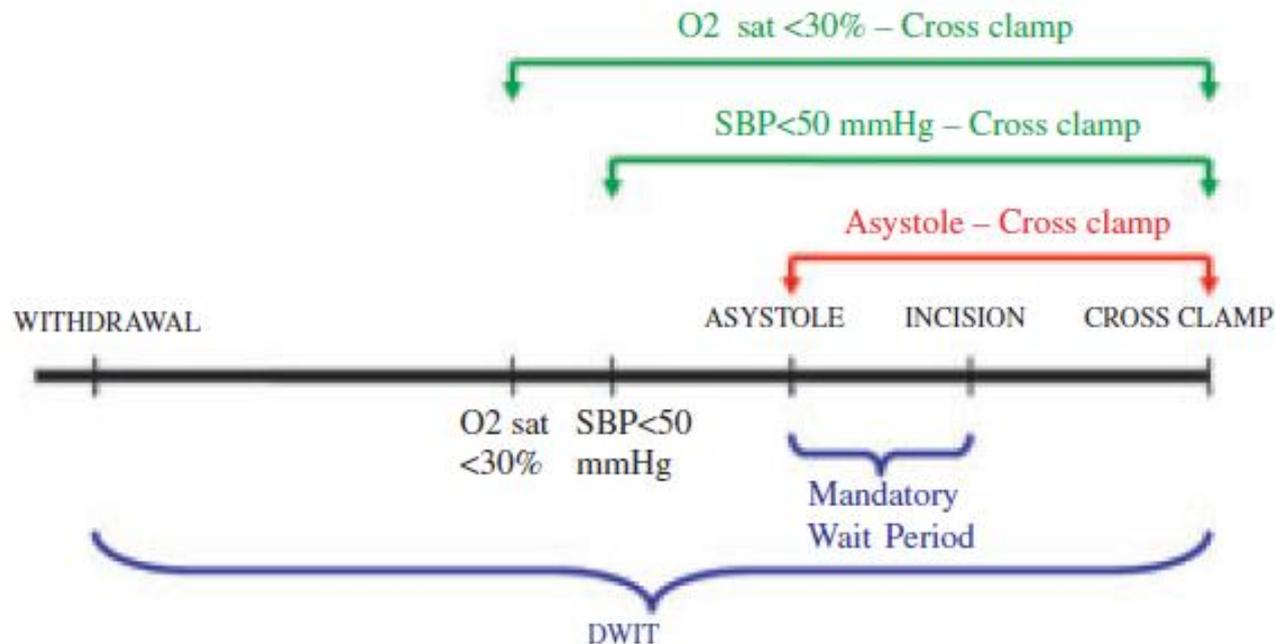
Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures

Sanna op den Dries. J Hepatol 2014; 60: 1172-1179



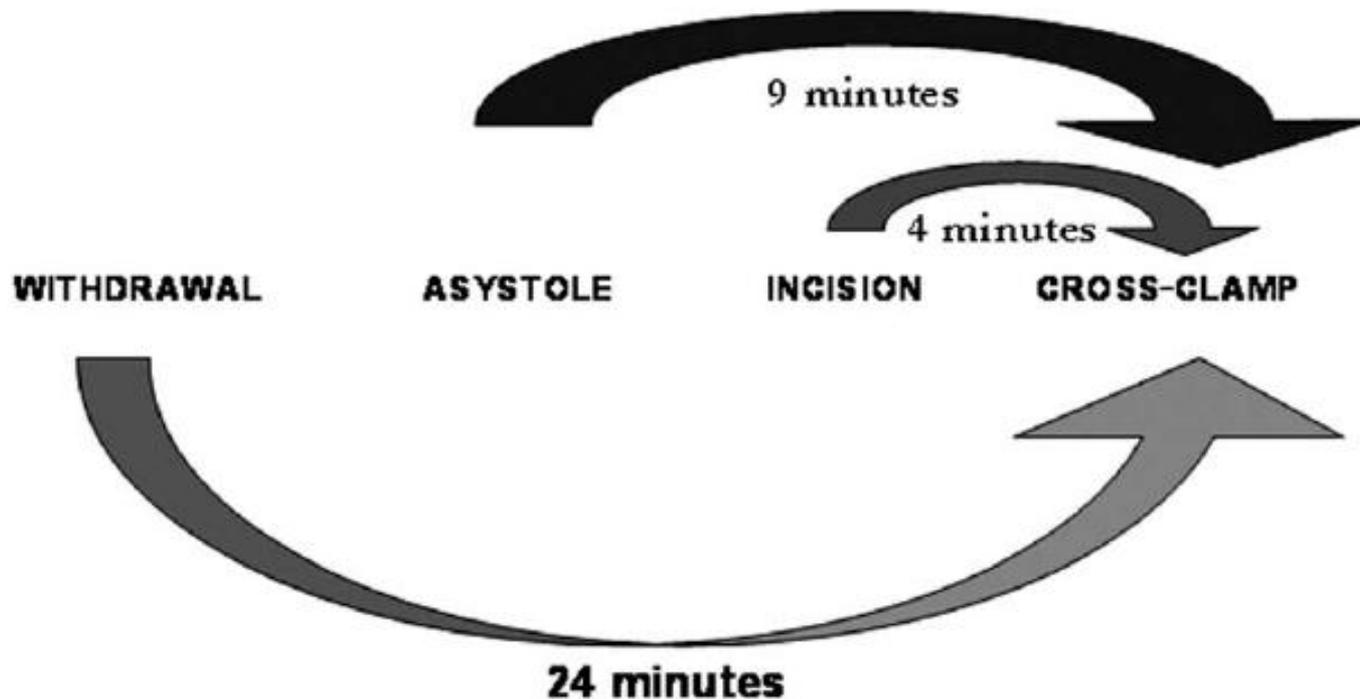
Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)



Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)



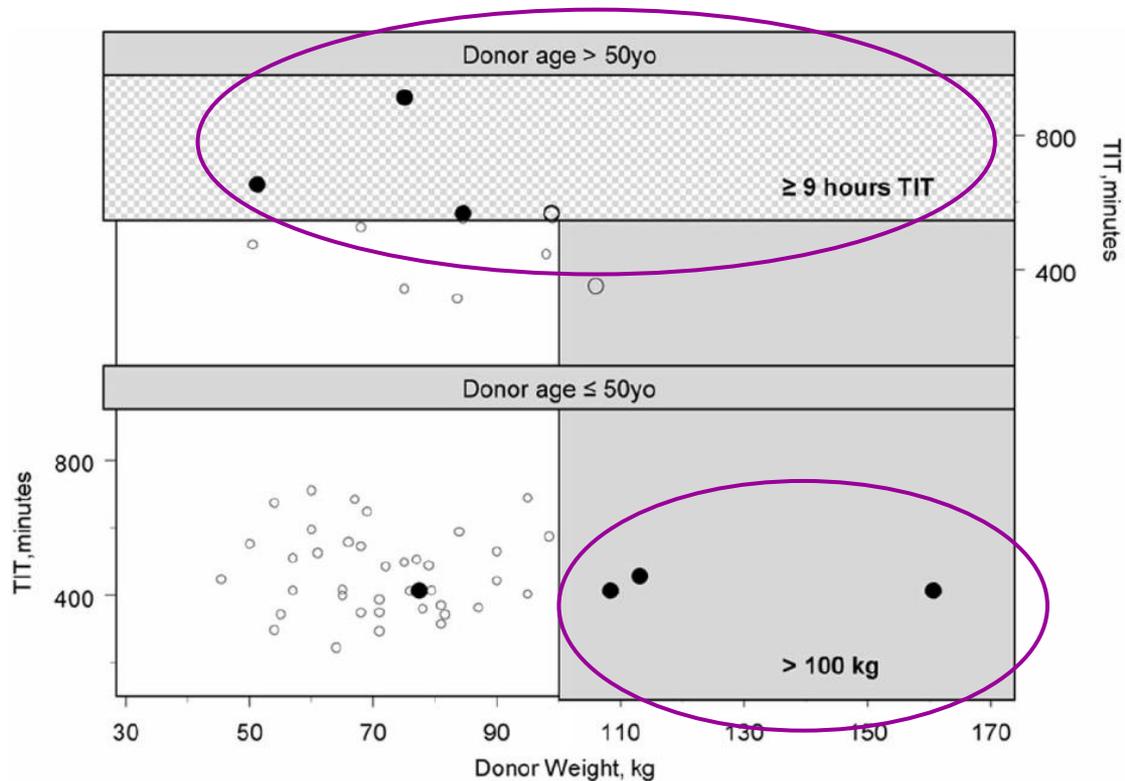
Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)

	Single variable		Multiple variable*	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
ITBS				
DCD WIT	0.994 (0.950–1.041)	0.806		
Asystole-cross clamp period	1.161 (1.028–1.311)	0.016	1.160 (1.029–1.309)	0.015
BP < 50-cross clamp period	0.993 (0.928–1.062)	0.837		
O2 Sat < 30-cross clamp period	0.989 (0.928–1.054)	0.730		
Overall biliary complications				
DCD WIT	0.982 (0.949–1.015)	0.284		
Asystole-cross clamp period	1.112 (1.015–1.219)	0.022	1.108 (1.010–1.214)	0.029
BP < 50-cross clamp period	0.995 (0.947–1.045)	0.841		
O2 Sat < 30-cross clamp period	0.976 (0.930–1.023)	0.312		

Microangiopática

- Edad donante
- Isquemia fría prolongada
- Isquemia caliente durante el implante
- Lesión de reperfusión moderada-grave
- Esteatosis macrovascular
- Inadecuada preservación plexos capilares peribiliares
- Donante a corazón parado (DCD)



Inmunológicas

- Match donante/receptor: femenino/masculino
- Incompatibilidad ABO
- Enfermedades autoinmunes
- Infección por citomegalovirus
- Mutación CCR5 *delta 32*
- Papel microRNAs

TABLE 5. Characteristics of Liver Grafts Presenting With Nonanastomotic Biliary Strictures Early (≤ 1 Year) Vs. Late (>1 Year) After Orthotopic Liver Transplantation*

Characteristic	Early NAS (n = 50)	Late NAS (n = 31)	P value
	Donor variables		
Gender match (donor/recipient)			<0.01
M/M	16 (32%)	7 (23%)	
F/F	15 (30%)	6 (19%)	
M/F	13 (26%)	4 (13%)	
F/M	6 (12%)	14 (45%)	
	Recipient variables		
Age	49 (37-57)	42 (36-51)	0.06
PSC as indication for OLT	12 (24%)	14 (45%)	0.05
	Surgical variables		
Cold ischemia time (minutes)	694 (501-797)	490 (394-650)	0.01
Warm ischemia time (minutes)	57 (48-65)	53 (45-57)	<0.05
Bile duct reconstruction			0.01
Duct to duct	43 (86%)	19 (61%)	
Roux-en-Y	7 (14%)	12 (39%)	
	Postoperative variables		
Bile leakage	5 (10%)	0	0.07

Inmunológicas

- Match donante/receptor: femenino/masculino
- Incompatibilidad ABO
- Enfermedades autoinmunes
- Infección por citomegalovirus
- Mutación CCR5 *delta 32*
- Papel microRNAs

Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation.

Halme L. Transplant Proc 2003; 75: 1853-8

CMV antigenemia positiva en el 75% de los pacientes

Inmunológicas

- Match donante/receptor: femenino/masculino
- Incompatibilidad ABO
- Enfermedades autoinmunes
- Infección por citomegalovirus
- Mutación CCR5 *delta 32*
- Papel microRNAs

Genetic, immunological and clinical risk factors for biliary strictures following liver transplantation S. Iacob. Liver Int 2012; 32: 1253-1261

	Regression coefficient	Standard error	χ^2 ($\beta=0$)	P value
Variables as risk factors for AS				
ABO compatibility	1.85	0.89	4.31	0.03
Acute liver failure at LT	1.85	0.89	4.31	0.03
CX3CR1-V249I (II)	1.30	0.60	4.69	0.03
Variable as risk factor for ITBL				
CCR5- Δ 32 (wt/ Δ 32 + Δ 32/ Δ 32)	1.09	0.51	4.58	0.03

AS, anastomotic stricture; ITBL, ischaemic type biliary lesion, LT, liver transplantation; wt, wild type.

Inmunológicas

- Match donante/receptor: femenino/masculino
- Incompatibilidad ABO
- Enfermedades autoinmunes
- Infección por citomegalovirus
- Mutación CCR5 *delta 32*
- Papel microRNAs

MicroRNAs in the Bile of Patients With Biliary Strictures After Liver Transplantation

T Lankisch. Liver Transpl 2014; 20: 673-679

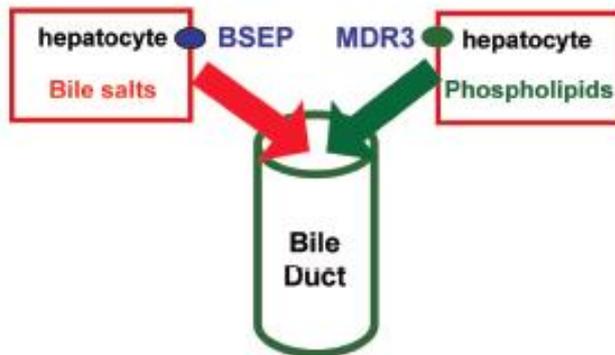
miR-517a, miR-892a y miR-106 en líquido biliar



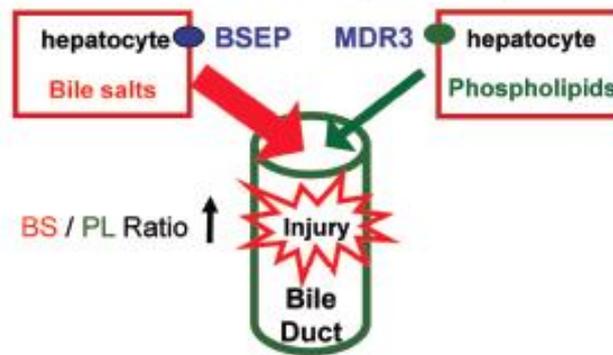
Rol de las sales biliares

- Sales biliares hidrofílicas son citoprotectoras
- Sales biliares hidrofóbicas son citotóxicas

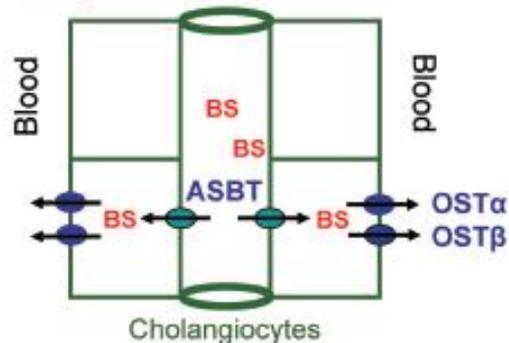
A Normal secretion of BS and PL



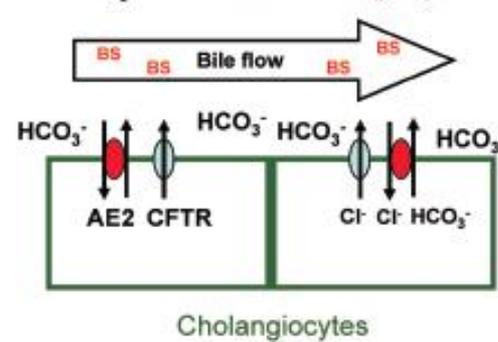
B BS and PL secretion early after transplantation



C Cholehepatic shunt



D The HCO_3^- umbrella of cholangiocytes



- Introducción
- Etiología
- **Clasificación**
- Evolución
- Profilaxis
- Diagnóstico y Tratamiento
- Caso clínico

Theilmann L. Endoscopy 1994; 26: 517-522

1. TIPO I

Lesiones extrahepáticas

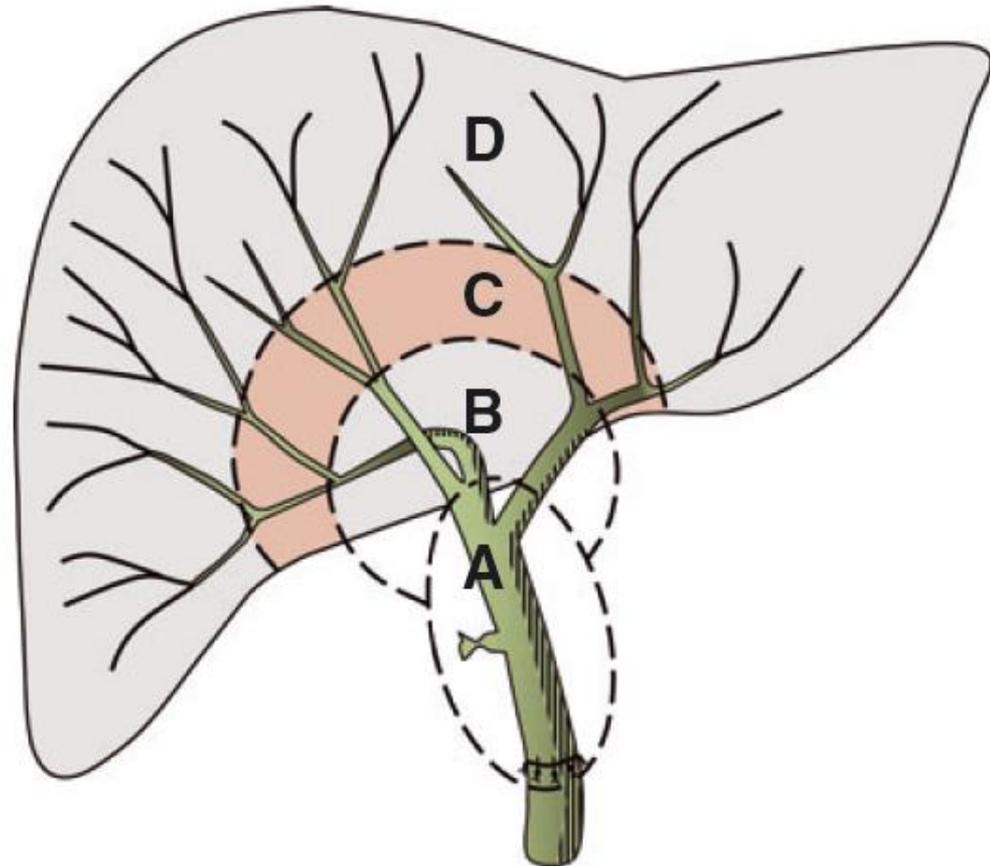
2. TIPO II

Lesiones intrahepáticas

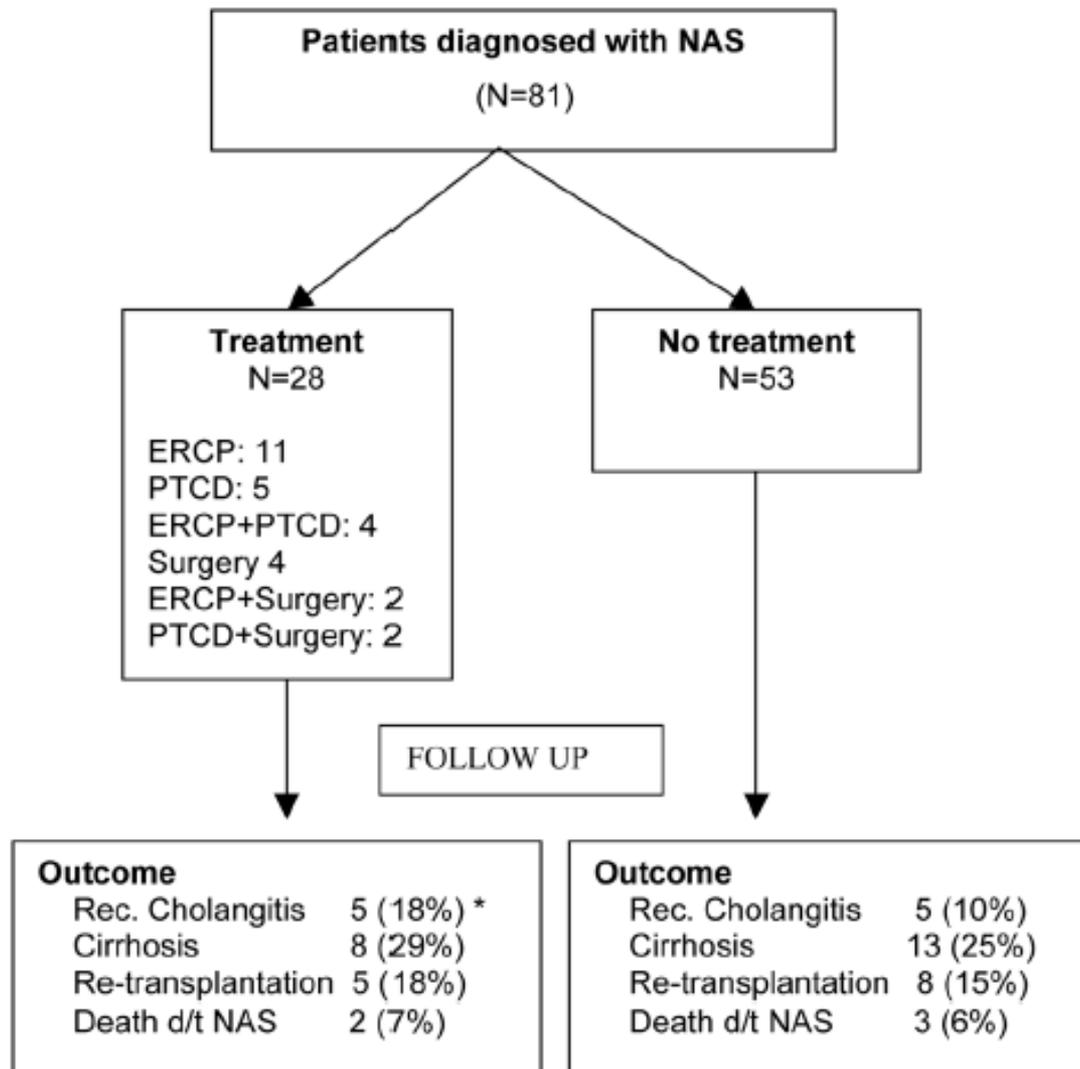
3. TIPO III

Combinación de lesiones
intrahepáticas y
extrahepáticas

Buis CI. Liver Transpl 2007; 13: 708-718



- Introducción
- Etiología
- Clasificación
- **Evolución**
- Profilaxis
- Diagnóstico y Tratamiento
- Caso clínico



Parámetro evolutivo	Factor pronóstico	RR	P value
Progresión radiológica	Aparición precoz <1año	1.9	0,004
	1 o más episodios de colangitis	2	0,018
Colangitis de repetición	Hepatoyeyunostomía Y de Roux	3.6	0.001
Cirrosis biliar	Anomalías en zona B	1.5	0.021
	Anomalías en zona C	1.8	0.022
Éxito, retrasplante	Anomalías en zona C	1.7	0.029
	Progresión radiológica	1.8	0.026
Evolución asintomática	Anomalías leves en el momento de aparición	1.9	0.002

- Introducción
- Etiología
- Clasificación
- Evolución
- **Profilaxis**
- Diagnóstico y Tratamiento
- Caso clínico

Microangiopática

1. **Tiempos de isquemia lo más cortos posible.**
2. **Solución de preservación de baja viscosidad.**
3. **Perfusión arterial a presión y lavado retrógrado de la vía biliar en cirugía de banco.**
4. **Utilización en el donante:** preconditionamiento isquémico, agentes trombolíticos, Vit E, prostaglandinas, factor activador plaquetario, pentoxifilina...
5. **Revascularización portal y arterial simultánea.**
6. **Utilización de tubo Kehr en receptores de alto riesgo.**

Macroangiopática

Donantes DCD

De Oliveira M.

Ann Surgery 2011; 254: 716-723

WIT donante < 30min

Esteatosis < 30%

Characteristics	DCD (n = 167)	DBD (n = 333)	P
Donors			
Age (median, range)	49 [0–85]	41 [8–79]	0.0002
Age > 65 years	9 (5)	37 (11)	0.04
Female (n, %)	97 (59)	163 (49)	0.054
CVA/Stroke (n, %)	112 (65)	265 (80)	0.001
WIT min (average, range)	16 ± 5.2 [7–32]	0	—
Recipients			
Age (median, range)	52 [42–60]	50 [42–60]	0.131
Female (n, %)	51 (30)	126 (38)	0.107
Adult (n, %)	148 (89)	294 (88)	0.912
Medical condition (Hospital/ICU)	28 (19)	132 (45)	<0.001
MELD > 25 (n, %)	9 (6)	19 (8)	0.445
PELD > 17 (n, %)	8 (42)	15 (39)	0.195
HCC (n, %)	52 (31)	38 (11)	<0.001
HCV (n, %)	48 (29)	53 (16)	0.001
Grafts			
CIT (hours, range)	7 ± 2 [2–11]	9 ± 2 [2–20]	<0.0001
CIT > 8 hours	39 (26)	196 (68)	<0.001
Partial/split (n, %)	16 (9)	36 (11)	0.157
	2.5%	0%	

Regional Perfusion by Extracorporeal Membrane Oxygenation of Abdominal Organs From Donors After Circulatory Death: A Systematic Review

IM Shapey. Liver Transpl 2013; 13: 1292-1303

Study	1-Year Graft Survival [n (%)]	1-Year Patient Survival [n (%)]	PNF [n (%)]	HAT [n (%)]	IC [n (%)]	Mortality [n (%)]
Fondevila et al. ³⁰ (2012)						
RP-DCDs (n = 34)	19 (70.0)*	24 (82.0)*	†	†	3 (8.8.0)	†
DBDs (n = 538)	444 (87.0)*	463 (90.0)*			0 (0.0)	
Comparison of NRP-DCDs and DBDs from the same data period (2002-2010)	<i>P</i> < 0.05	<i>P</i> = 0.141				
Jiménez-Galanes et al. ³¹ (2009)						
RP-DCDs (n = 20)	16 (80.0)	17 (85.0)	2 (10.0)†	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
DBDs (n = 40)	35 (87.5)	35 (87.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0)	5 (12.5) [¶]
Concurrent matched controls (1:2 ratio)	<i>P</i> = 0.774	<i>P</i> = 0.768	<i>P</i> = 0.154		<i>P</i> = 0.209	
Otero et al. ³² (2003)						
RP-DCDs (n = 14)	6 (42.9)	10 (71.0)	5 (35.7)**	0 (0.0)	4 (28.6)	4 (28.6) ^{††}
DBDs (n = 40)	29 (72.5)	29 (72.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.5)	11 (27.5) [¶]
Concurrent matched controls (1:2 ratio)	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05		<i>P</i> > 0.05	
Pelletier et al. ³³ (2009)						
RP-DCDs (n = 11)	10 (91.0)	10 (91.0)	0 (0)	—	1 (9.0)	—
Standard DCDs (n = 876)	(78.0)	(82.0)	—	—	—	—
DBDs (n = 27,251)	(83.0)	(86.0)	—	—	—	—

Microangiopática

Donantes DCD

Donation After Circulatory Determination of Death: The University of Michigan Experience With Extracorporeal Support

A. Rojas-Peña. Transplantation 2014; 98: 328-334

13 hígados trasplantados (62%)

1 caso de colangiopatía
isquémica (14%)

11 hígados trasplantados (52%)

No casos de colangiopatía
isquémica tras 10 meses de
seguimiento

***In Situ* Normothermic Regional Perfusion for Controlled Donation After Circulatory Death—The United Kingdom Experience**

GC. Oniscu. Am J Transpl 2014; 14: 2846-2854

Inmunológicas

- 1. Lograr un equilibrio entre las características del receptor y donante, evitando la multiplicación de riesgos (sexo F/M , pacientes con enf autoinmunes que reciben donantes DCD, incompatibilidad AB0).**
- 2. Control infección por CMV.**
- 3. Detección de los receptores con mutación CCR5.**
- 4. Monitorización de los microRNAs.**

Rol de las sales biliares

1. Ac. Ursodesoxicólico.
2. Pendiente de estudio la potenciación de secreción de HCO_3^- por los colangiocitos con efecto protector.



Differential Rates of Ischemic Cholangiopathy and Graft Survival Associated With Induction Therapy in DCD Liver Transplantation

JB. Halldorson. Am J Transpl 2015; 15: 251-258

Outcomes 1st year	ATG (n = 32)	basiliximab (n = 54)	p-Value
Patient survival	96.9% (31)	83.3% (45)	0.039*
Graft survival	96.9% (31)	75.9% (41)	0.005*
IC free 1-year graft survival	84.4% (5)	55.6% (30)	0.005*
Biliary complication free 1-year graft survival	71.9% (23)	44.4% (24)	0.012*
Biliary stricture 1st year any	34.4% (11)	42.6% (25)	0.28
(A) IC	12.5% (4)	35.2% (20)	0.011*
(B) Anastomotic stricture resolved with endoscopic treatment	15.6% (5)	7.4% (4)	0.23
(C) Anastomotic stricture unresolved with endoscopic treatment	6.3% (2)	1.9% (1)	0.29

- Introducción
- Etiología
- Clasificación
- Evolución
- Profilaxis
- **Diagnóstico y Tratamiento**
- Caso clínico

ECO-Doppler

Angio-TC

CRNM

Asintomático

Disfunción hepática, fiebre



SEGUIMIENTO

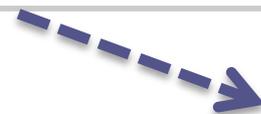
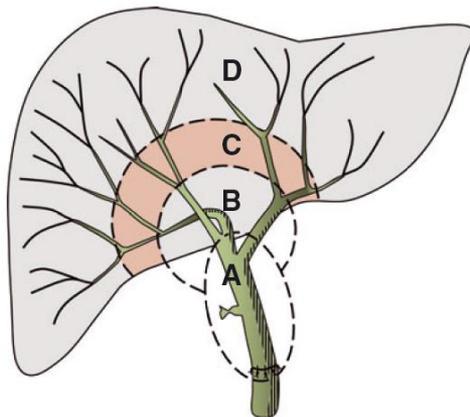
Tipo A

Tipo B-C-D



ERCP
Hepatoyeyunostomía
Resección hepática

CTPH
(Dilatación y colocación
drenaje ext-int)



RETRASPLANTE ??
(50%)

- Introducción
- Etiología
- Clasificación
- Evolución
- Profilaxis
- Diagnóstico y Tratamiento
- **Caso clínico**

Varón 52a, Cirrosis Child B VHC+.

Trasplante hepático en marzo 2011 (Munich).

Donante 71a, 30% esteatosis.

Mayo 2011 recidiva VHC e inicia tratamiento en HVH.

Sep 2011 ingreso en HVH por fiebre, ictericia y dilatación vía biliar por ecografía.

Cultivo biliar:

enterobacter, estreptococo, E. Coli

AG:

BiT 14, BiD 8, TQ 46%, Alb 2.67



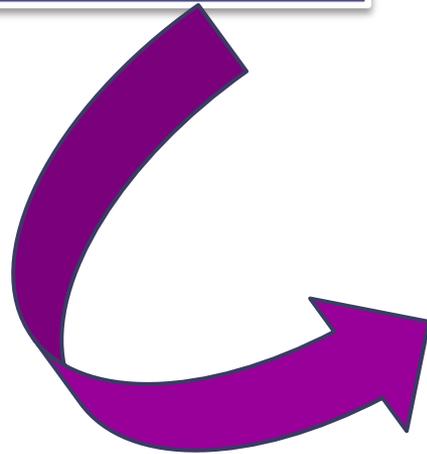
Varón 52a, Cirrosis Child B VHC+.

Trasplante hepático en marzo 2011 (Munich).

Donante 71a, 30% esteatosis.

Mayo 2011 recidiva VHC e inicia tratamiento

Sep 2011 ingreso en HVH por fiebre, ictericia
y dilatación vía biliar por ecografía.



✓ Retrasplante en Nov 2011 por progresión
radiológica y colangitis de repetición.

MELD 25 .

✓ Vivo actualmente. RNA VHC negativo tras
tratamiento.

Varón 59a, Cirrosis Child C OH.

Trasplante hepático en Sept 2012 HVH.

Donante varón 64a. ACV. No esteatosis.

Tiempo isquemia 8h.

Abril 2014 ingreso para estudio disfunción hepática. Eco normal. Biopsia muestra pericolangitis fibrosante.



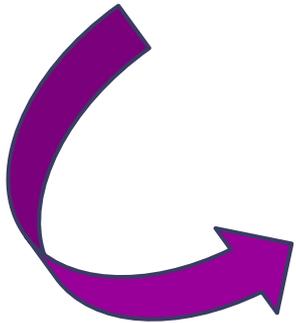
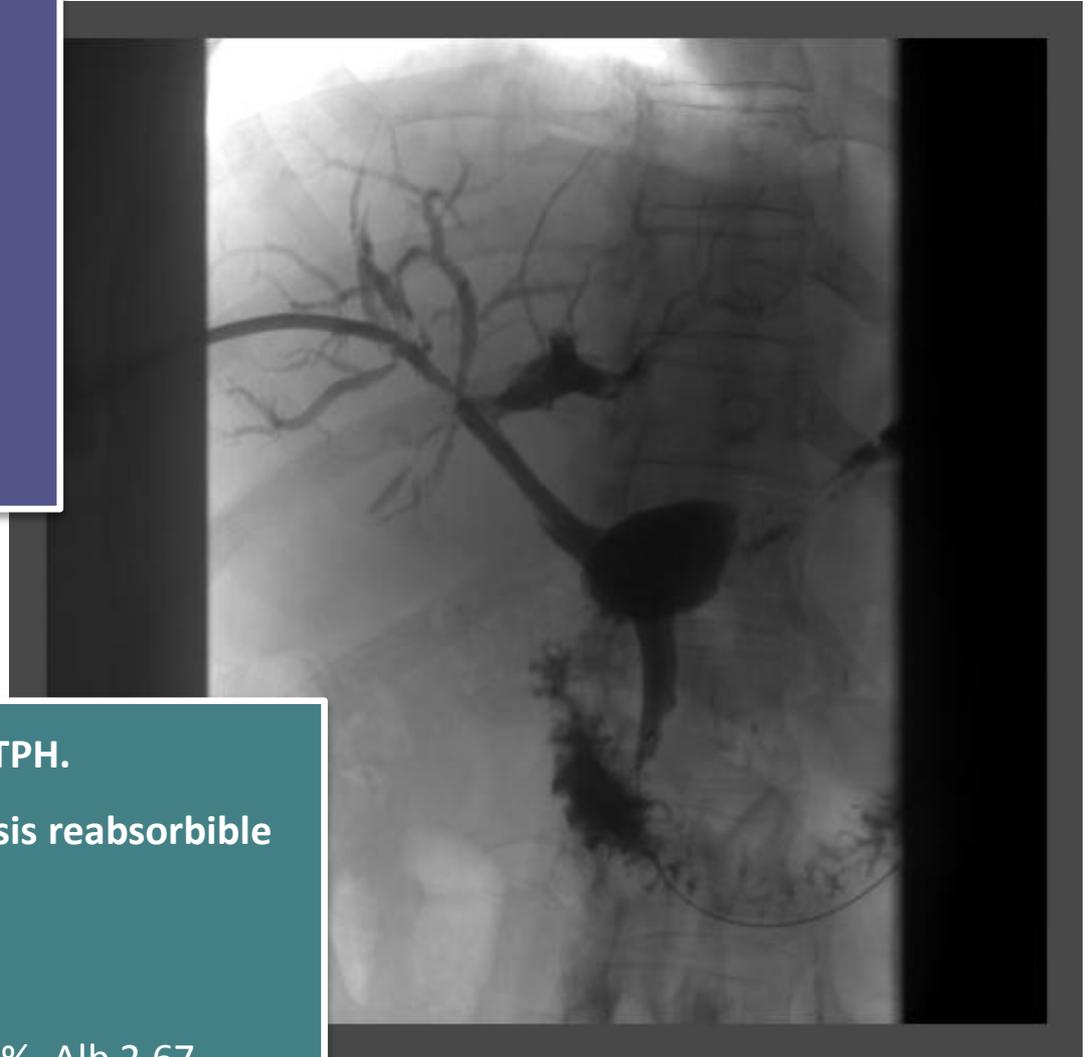
Varón 59a, Cirrosis Child C OH.

Trasplante hepático en Sept 2012 HVH.

Donante varón 64a. ACV. No esteatosis.

Tiempo isquemia 8h.

Abril 2014 ingreso para estudio disfunción hepática. Eco normal. Biopsia muestra pericolangitis fibrosante.



4 dilataciones por CTPH.

Colocación de prótesis reabsorbible

Dic 2014.

AG:

BiT 2, BiD 1,4, TQ 91%, Alb 2,67

**Minimizar
riesgos**

**Diagnóstico
precoz**

Retrasplante??